

结节性硬化症多系统损害 1 例报道并文献复习

刘新萍 俭剑非

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)01-0114-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.029

结节性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)又名 Bourneville 病,呈常染色体显性遗传,由 TSC1 或 TSC2 基因突变所致,过度激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路,导致细胞生长发育异常。TSC 是以神经系统表现和多脏器错构瘤为主要特征的较为罕见的遗传性神经皮肤综合症。本研究回顾性分析中国医科大学附属盛京医院呼吸内科收治的 1 例确诊的结节性硬化症患者,并结合相关文献对该病进行分析。

1 病 例

患者,女,60 岁,汉族,辽宁阜新人。因“发热 10 d 余”于 2018 年 7 月 5 日入院。患者 10 d 余前无明显诱因出现发热,体温最高 39.2℃,无寒颤,无咳嗽咳痰,无胸闷胸痛,于当地诊所抗炎、抗病毒治疗后未见缓解,之后出现呼吸困难、周身乏力,并出现眼部疼痛,静脉点滴甘露醇及外用眼药水后眼部疼痛缓解。患者发病以来饮食睡眠可,尿频尿急,无尿痛,便秘,体重近期无明显变化。既往有高血压病史数年,糖尿病史 1 年,青光眼史,乙肝史、左肾切除及右肾部分切除史(病理提示错构瘤)28 年,脚趾纤维瘤切除数年;2018 年 7 月 3 日于当地医院住院并完善肺 CT 检查显示双肺多发结节;腹部 CT 显示左肾术后缺如,右肾血管平滑肌脂肪瘤,肝右叶低密度影(囊肿?错构瘤?)。头部 CT(图 1)显示右侧脑室旁、右顶部点状钙化灶(不排除结节性硬化);颈部彩超显示双侧颌下腺旁淋巴结;患者于当地医院继续抗炎治疗,体温控制在 38℃ 左右,为求进一步就诊治于中国医科大学附属盛京医院呼吸内科。入院后查体:T 36.9℃,P 65 次/min,BP 155/80 mmHg, R 18 次/min。神志清楚,皮肤可见散在色素脱失,大约三处,颜面及耳后色素沉着,可见牙釉质凹陷,颈部淋巴结肿大,双肺呼吸音粗糙,右腹压痛,叩击痛(+),余查体未见异常。患者入院后完善检查,尿常规显示白细胞酯酶 250/uL,尿蛋白 1.0 g/L;血沉 57 mm/h;CRP 8.32 mg/nL;血糖(空腹) 6.54 mmol/L;胆固醇 6.50 mmol/L;EB 病毒 NA-IgG 抗体(+),EB 病毒 VCA-IgG 抗体(+),巨细胞病毒-IgG(+). 上腹增强 CT(2018 年 7 月 9 日)显示肝右叶错构瘤,肝内多枚动脉期一过性强化灶,异常灌注?右肾多发血管平滑肌脂肪瘤,左肾术后改变。头 MRI(2018 年 7 月 16 日)双侧脑室旁多发点状长 T₂ 改变,考虑腔隙性脑梗死灶改变,FLAIR 序列有侧脑室旁可见一等信号影,符合结节硬化(TSC-LAM)。胸部 HRCT

(2018 年 7 月 7 日)显示双肺多发小结节,双肺多叶段支气管扩张,双肺散在泡性气肿,左肺上叶下舌段炎症,左侧肋骨改变。综合患者症状、体征及辅助检查,最终确定诊断为结节性硬化、感染性发热(泌尿系感染)、肺炎、支气管扩张症、颈淋巴结炎、急性闭角型青光眼、糖尿病、高血压病 1 级、高脂血症,完善普外科及泌尿外科会诊,肝右叶错构瘤暂无需处置,目前考虑右肾错构瘤复发,错构瘤为血管平滑肌脂肪成分,因含有血管故有破裂出血风险,目前以保留肾脏、维持肾功能为主要目的,住院期间可以对症处理及抗感染为主要目的。故在院期间予患者抗炎、抗病毒治疗后病情稳定,2018 年 7 月 19 日出院继续观察。

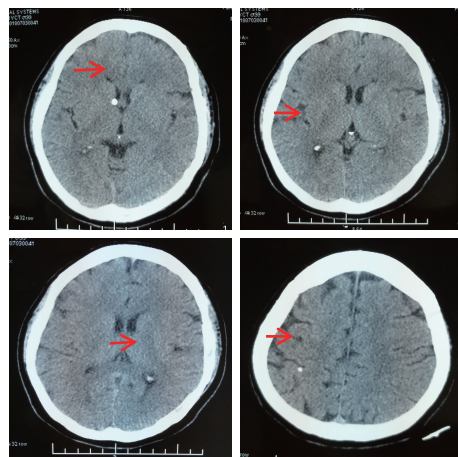


图 1 头部 CT 示右侧脑室旁、右顶部点状钙化灶

2 讨 论

结节性硬化症(TSC)又被称为 Bourneville 病,是一种常染色体显性遗传性疾病,由于基因突变而发生,但只有约 1/3 的患者有家族史,该病中约 68% 的病例是由于新发的基因突变而形成散发的结节性硬化症。TSC 是由于 TSC1 或 TSC2 基因突变,从而引起结节蛋白和错构瘤蛋白的功能异常,从而引起外胚层细胞生长分化异常而形成。TSC1 基因的编码产物为 Hamartin 蛋白,TSC2 基因的编码产物为 Tuberin 蛋白,二者突变的临床表型无明显差异,作用于雷帕霉素机制靶蛋白(mTOR)信号转导通路来影响细胞分化。该病新生儿发病率为 1/6 000~1/10 000,成人约为 1/8 000,无性别及种族差异。结节性硬化症累及多个器官且临床表现复杂,可累及脑、皮肤、肾、眼、肺、心脏、肝脏等多个分化于

3 个胚层的组织或器官。

结节性硬化症的诊断主要依靠临床表现。TSC 累及多个器官,其中最常见是中枢神经病变;癫痫是神经系统最常见的临床表现,超过 80% 患者于 3 岁之前发病,且发病时间越早,对患者智力影响越大。除癫痫外,TSC 还会引起认知功能障碍及精神症状。其病理变化是神经胶质增生性硬化结节,多发生于大脑皮质、白质及室管膜下,其中室管膜下结节为结节性硬化症特征性表现。TSC 可合并室管膜下巨细胞星形细胞瘤,从而导致梗阻而造成脑积水。皮肤病变:可表现为皮肤色素脱失斑、面部血管纤维瘤、指(趾)甲纤维瘤、咖啡斑及鲨皮斑等,其中皮肤色素脱失斑发病早且发生率可高达 90%,应注意与白癜风相鉴别,而面部血管纤维瘤最具特征,多呈对称分布。肾脏病变:血管平滑肌脂肪瘤(肾错构瘤)最常见,多发生于双侧肾脏,发病率高达 50%~70%,肾囊肿次之,肾癌、嗜酸性细胞瘤罕见。双肾多发性囊肿伴错构瘤是结节性硬化症的 1 个特征性表现。肺部病变:肺淋巴管平滑肌瘤比较罕见,多表现为非钙化结节。心脏病变:可合并心脏横纹肌瘤,其可发生于心室、心房、心包及胸腔,

对可疑的 TSC 患者应尽早进行心脏彩超检查。眼部病变:视网膜错构瘤、视网膜色素减退斑,但症状不明显。TSC 还可累及其他器官组织如形成肝脏错构瘤、错构瘤性直肠息肉、多发性牙釉质小凹、结节性骨质硬化灶等。

综合病史、症状、体征及辅助检查,可发现本例患者就诊时已经多个器官受累,颅脑、皮肤、肾脏、肺脏、肝脏、牙齿均符合 TSC 特征性的临床表现。该病进展缓慢,但是常累及多个脏器如神经系统、皮肤、内脏及其他(眼部、骨骼、口腔等)多个器官且临床表现复杂,因此经常被误诊、漏诊。作为临床医生,应该详细地采集病史,仔细地进行体格检查,系统地完善相关检查,综合各个方面的因素准确的诊断。目前,关于 TSC 尚无有效的特异性治疗手段,近年来有研究表明哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的过度激活在结节性硬化中起到了重要的作用。因此,mTOR 的抑制剂可能成为逆转该病的关键,备受临床医生的关注。另外,对于结节性硬化的患者还应当长期随访,观察病情进展,并予以对症治疗。

(2018-07-26 收稿)

(上接第 113 页)

LCH 病变主要为 VRS 扩大,目前该征像在 LCH 病理生理意义仍未明确,其原因可能为中枢神经系统免疫反应或继发于脑萎缩。

2.2 影像学特点

LCH 以骨骼系统受累最常见,CT 及 MRI 是诊断 LCH 最有效及最敏感的影像手段,特别是 MRI 在显示脑组织及病变组织方面更具优势,更能突出本病的影像学特点。CNS-LCH 病灶在 CT 上主要表现为肿块样占位及病变组织的低信号表现,特别是下丘脑-垂体的病变有一定特异性,当同时发现骨骼病灶呈单个或多个边界清晰的虫蚀样、膨胀性的溶骨性损害,类似“钮扣”样改变,则高度提示本病。有多项研究提示面骨、颅前窝、颅中窝等处骨质破坏是中枢神经系统受累的高危标志,此类患者出现中枢神经系统受损的发生率是其他部位受损的 3 倍以上。CNS-LCH 主要表现为占位效应及神经退行性变,其影像学诊断主要依赖于 MRI,占位性病变主要位于轴外如垂体、脑膜及脉络丛等。LCH 累及下丘脑-垂体区最主要的表现为垂体后叶 T₁WI 高信号的缺失,其次为垂体柄的增粗(>3 mm)并下丘脑占位性病变,松果体增大(囊变或实性)亦有一定的特异性,其与垂体柄增粗有一定的相关性。LCH 累及脑膜、脉络丛、脑室系统、脑实质等多表现为肉芽肿样表现,MRI 常常表现为 T₂WI 呈高信号,T₁WI 低信号,FLAIR 呈高信号,病灶周围可见水肿,病灶呈明显均匀强化,水肿区无强化。神经退行性变在 MRI 表现上为 T₂WI 高信号,T₁WI 稍高或低信号,这种改变多为小脑、基底核及脑桥的对称性病变,常有小脑萎缩。

2.3 病理特点

LCH 为单核巨噬细胞系统和树突状细胞系统增生的一组疾病,其以朗格汉斯细胞系统的异常组织细胞增生为主要

病理特点。既往研究显示,在组织学上关键之一是识别朗格汉斯(LC)细胞,LC 细胞直径约 10~12 μm,胞体呈圆形或卵圆形,细胞核不规则,有核沟,呈沟槽状、卷曲状或分叶状,核膜薄,染色质细,呈线性凝聚;核仁不清楚,核分裂像少见,细胞核的特征表现可以用来区分 LC 细胞与其他类型的组织细胞;胞质宽,胞质中等丰富,略嗜酸性;LC 细胞常弥漫排列,疏密不一,多呈串簇样、成片状或网状,背景可见大量炎症细胞浸润,以嗜酸性粒细胞为主,少许伴有嗜酸性脓肿形成,同时有较多淋巴细胞、中性粒细胞和多核裂巨细胞混杂一起。电镜下在 LCH 细胞中可见到 Birbeck 颗粒,其本质上为质膜的内陷,是 LC 细胞的特异性结构,也是病理确诊 LCH 的标准之一,但该结构仅在 2%~69% 的 Langerhans 细胞中可见到。免疫组化主要表现为 S-100 蛋白阳性、CD1a(冷冻切片)(+)或 MABO10(+)为其特征表现,CD74、CD68、CD45 等可为(+). CD1a 具有很高的敏感性和特异性,是目前诊断 LCH 最有用的标志物,S-100 蛋白阳性率较高,其阳性表达在 LCH 中具有初步诊断价值,但 S-100 及 CD68 缺乏特异性。有研究报道 LCH 中 CD1a、Langerin、S-100、CD68 的表达率分别为 100%、100%、95.6% 和 90.5%。本研究的患者虽然 CD1a 阴性表现,但患者典型的骨病变,病理检查可见大量的朗格汉斯细胞,伴散在嗜酸性粒细胞、嗜中性白细胞、巨噬细胞和小淋巴细胞等,特征性的组织细胞有大的卵球形核,细胞浆呈弱嗜酸性。免疫组化染色朗格汉斯细胞 CD68 和 S-100 呈阳性反应,从而做出最终诊断 LCH。

总之,本研究描述了 1 例年轻患者以持续性头痛、发热及颈项强直为表现的 LCH,临床表现极似脑膜炎,结合文献复习,LCH 早期诊断并不容易,但其具有一定特异性临床表现、影像学特点及病理学特征,确诊需病理学检查,本病大部分对化疗敏感。

(2018-04-06 收稿)